

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

2020
Bogotá, D.C.,

Abogado
JUAN PABLO CADENA

ASUNTO Radicación 07 038 013
 Trámite 011
 Evento 378
 Actuación 519
 Oficio 8 08748
 Folios 8

Patente de Invención	☒	Patente de Modelo de Utilidad	☐
Vía Nacional	☐		
Vía PCT (Fase Nacional)	☒	Capítulo I	☒
		Capítulo II	☐
No. Solicitud Internacional	PCT/US2005/037471		
Fecha de Presentación Internacional	19/Octubre/2005		

Como resultado del Examen de Fondo realizado, con fundamento en el Artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se comunica:

1. Documentos estudiados

Descripción:	Folios 171 a 311	14/Abril/2007
Reivindicaciones:	Folios 311 a 319	14/Abril/2007
Dibujos:	Folios 320 a 353	14/Abril/2007
Secuencias:	Folios 354 a 402	14/Abril/2007
Oposición:	Folios 600 a 700	Procaps 30/Marzo/2009
Prioridad:	US 60/620,413	20/Octubre/2004

2. Análisis de la Prioridad

Se acepta la reivindicación de prioridad porque esta solicitud fue presentada dentro del plazo establecido (Art. 9 D 486) y su contenido técnico corresponde con el de la prioridad reivindicada.

3. Objeto de la invención

Título de la solicitud: "Formulación de Anticuerpo en Amortiguador de Acetato de Histidina".

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de suministrar una formulación de anticuerpo que sea estable química y físicamente.

Para resolver este problema técnico la solicitud en estudio proporciona una formulación farmacéutica estable, que comprende un anticuerpo monoclonal en amortiguador de acetato de histidina, pH 5.5 a 6.5. El anticuerpo monoclonal

preferiblemente un antígeno seleccionado del grupo conformado por HER2, CD20, DR5, BR3, IgE, y VEGF.

El objeto de la presente Solicitud se relaciona con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP): A61K 39/395, 47/18.

4. Excepción a la Patentabilidad (Art 20 D 486 literal (d))

El objeto de las reivindicaciones 61, 62 y 76 – 79 no es patentable de acuerdo con el Art citado.

5. De la Solicitud de Patente

Reivindicaciones (Art 30 D 486, Art 22 PCT)

Las reivindicaciones 1, 2, 29 - 32, 46, 47, 49, 53, 57, 58, 64, 69 y 72 se refieren a un valor de pH, a un tiempo de estabilidad a diferentes temperaturas como 40°C, 5°C, 15°C, -20°C, la estabilidad luego de congelamiento y descongelamiento los cuales corresponden a resultados a alcanzar, no definen a la composición porque la invención no queda definida por el resultado a alcanzar, puesto que la reivindicación incluiría no sólo la solución propuesta por el solicitante, sino todas las alternativas presentes o futuras que lleguen a ese resultado. Se sugiere reemplazarlo por las características esenciales o funcionales, que contribuyen a la obtención de ese efecto.

La reivindicación 1 hace referencia a que la formulación farmacéutica es "estable", lo cual no es una característica técnica de la invención por lo cual se sugiere al solicitante eliminar este termino de la reivindicación.

El término: "alrededor" de las reivindicaciones 3 – 7, 12, 13, 17 – 19, 29 – 31, 38, 39, 46, 49, 53, 56 – 58, 64, 69 y 71 - 73 es impreciso, por lo cual no permite distinguir la invención del estado de la técnica. Se sugiere sustituirlo por un término preciso o un rango concreto.

Las reivindicaciones 1, 5, 7, 19 - 23, 25, 26, 38, 39, 46, 47, 49, 54 - 56, 64, 66 y 70 no son concisas porque se refieren a anticuerpos monoclonales, sin definir cual anticuerpo o definiéndolo como un anticuerpo de longitud total, anticuerpo IgG1, anticuerpo humanizado, fragmento de anticuerpo que comprende una región de unión a antígeno, fragmento Fab o F(ab')₂, por el antígeno al que se une como HER2, CD20, DR5, BR3, IgE y VEGF, anticuerpo monoclonal 2H7 humanizado, anticuerpo susceptible a desaminación o agregación, anticuerpo monoclonal terapéutico, anticuerpo que se une al dominio II de HER2, anticuerpo que se une al empalme entre dominios I, II y III de HER2, anticuerpo DR5 o anticuerpo agonista, definiendo el anticuerpo por el antígeno al que se une, su clase, su actividad farmacológica o características generales, lo cual dificulta determinar la extensión del objeto que se busca proteger. Se recuerda al solicitante que esta manera de reclamar no es apropiada porque no se define inequívocamente el anticuerpo de la formulación y por lo tanto dan lugar a un sinnúmero de composiciones que no encuentran soporte en la descripción. En el capítulo descriptivo se encuentra soporte para la formulación de la solicitud cuando el anticuerpo es Pertuzumab o Apomab; por lo tanto se sugiere restringir la solicitud a una razonable generalización según lo que se encuentra debidamente soportado en el capítulo descriptivo caracterizando el anticuerpo a partir de su estructura completa, mencionando las secuencias que lo conforman en la cadena ligera y cadena pesada, o las secuencias variables de las

cadenas ligera y pesada o las secuencias de los 6 CDR's que conforman ambas cadenas.

Las reivindicaciones 8, 9, 14, 15, 17, 18, 49 y 64 referencian los componentes de la formulación como sacárido, disacárido, surfactante, polisorbato y un amortiguador de histidina, estos términos son generales y definen los ingredientes de la composición por su funcionalidad o grupo químico de compuestos. Se le recuerda al solicitante que esta manera de reivindicar no es apropiada porque las composiciones porque no definen los ingredientes como tal y por lo tanto no permiten distinguir la solicitud del estado de la técnica.

La reivindicación 34 se refiere a una condición de almacenamiento de la formulación como "congelada", la cual no es una característica técnica que defina a la invención. Se sugiere eliminar esta reivindicación y definir la invención por sus características esenciales.

La reivindicación 35 hace referencia a que la formulación no es liofilizada y no se ha sometido a liofilización previa. Se recuerda al solicitante que las reivindicaciones de producto, sólo pueden ser definidas en términos de su proceso de fabricación si: el producto es nuevo e inventivo y no se puede definir por sus características esenciales. Se sugiere definirlo por sus características esenciales, estructurales o funcionales.

En las reivindicaciones 36 - 39 se hace referencia a la administración de la formulación a un sujeto y a la vía de administración, éstas no son características técnicas que definan a la invención y por lo tanto se sugiere realizar la aclaración respectiva o eliminarlas del alcance del pliego reivindicatorio.

Las reivindicaciones 40 - 44, 59, 60, 74 y 75 hacen referencia a un frasco y a un recipiente de acero inoxidable que comprenden la formulación de la invención. Se recuerda al solicitante que una composición se define en términos de los ingredientes y sus proporciones y que un envase se define en términos de sus características técnicas. El envase y la composición pertenecen a campos técnicos diferentes y estos no pueden ser definidos uno en términos del otro.

La reivindicación 47 y 48 no son claras porque se refieren a un método para reducir la desaminación o agregación de un anticuerpo monoclonal terapéutico, sin embargo en la reivindicación 48 se hace referencia a la evaluación de la desaminación o agregación y no al método para reducir la desaminación o agregación. No es claro para esta oficina el alcance que se le busca dar a la invención, si el solicitante desea proteger un procedimiento para reducir la desaminación o agregación este debería estar caracterizado por las etapas y las condiciones del proceso. Se sugiere realizar las aclaraciones necesarias y restringir el capítulo reivindicatorio al objeto de la solicitud.

No es claro el método de la reivindicación 63 porque se refiere a un método para elaborar una formulación farmacéutica que comprende como primer paso preparar la formulación y como segundo paso evaluar su estabilidad física, química o actividad biológica. En el campo técnico de la invención la evaluación de la estabilidad y actividad de una formulación es una actividad de verificación y control y no hace parte del procedimiento de elaboración de una formulación, y consecuentemente no puede ser considerado como una característica técnica del mismo. Se sugiere al solicitante realizar las aclaraciones necesarias.

El capítulo reivindicatorio no es conciso porque contiene un excesivo número de reivindicaciones independientes, lo cual hace difícil definir cuál es el objeto que se busca proteger.

Descripción (Art 28 D 486)

La información de la tabla 2 (Pág. 123 y 124, Fís. 293 y 294) no es clara porque presenta dos valores diferentes de CZE (Electroforesis de zona capilar) para Fab y F(ab')₂ al mismo pH. Se requiere al solicitante hacer las aclaraciones necesarias.

Dado que esta solicitud se refiere a secuencias de nucleótidos o aminoácidos, además de presentar el listado de las mismas, éstas se deben a anexar en formato digital.

6. Unidad de invención (Art 25 D 486)

La Solicitud no cumple con el requisito de unidad de invención porque se refiere al menos a 5 grupos inventivos.

Los grupos inventivos están definidos por las siguientes características **esenciales**:

- 1° Formulación farmacéutica que comprende un anticuerpo y un amortiguador de histidina (Divulgado en D1 y D2)
- 2° Un método para reducir la desaminación o agregación de un anticuerpo monoclonal
- 3° Un frasquito con un tapón perforable por una jeringa
- 4° Un recipiente de acero inoxidable
- 5° Un método para elaborar una formulación farmacéutica.

Adicionalmente, debido a que las formulaciones de anticuerpos con amortiguador de histidina ya son conocidas en el estado de la técnica, las formulaciones que comprenden un anticuerpo y un amortiguador de histidina no cumplen con el requisito de unidad de invención y por lo tanto, cada composición con un anticuerpo específico genera un grupo inventivo adicional.

Se sugiere presentar las solicitudes divisionales que considere necesarias, ó limitar la solicitud inicial a una sola invención, eliminando de ella las otras invenciones.

7. Análisis de la Oposición

Argumentaciones de Procaps

Dice el opositor que algunas reivindicaciones se refieren a métodos de tratamiento y que dicha materia no sería patentable según la Decisión 486, artículo 20, literal d.

El opositor dice que la solicitud carece de novedad y cita el documento WO 03/105894 publicado el 24 de diciembre de 2003, acerca de esta anterioridad afirma que revela composiciones líquidas de antígenos, las cuales exponen estabilidad, bajo los niveles imperceptibles de agregación y muy poco a ninguna pérdida de actividad biológica, aun después de periodos largos de almacenaje, que el documento define una formulación farmacéuticamente estable que comprende un anticuerpo con un pH de 5.0 a 7.0, preferiblemente 5.5 en un bufer de histidina, que puede ser de acetato.

El opositor concluye que el objeto de la solicitud no cumple con los requisitos de novedad y aplicación industrial y por lo tanto no es objeto de patentabilidad según la

Decisión 484.

Respuestas del Solicitante

El solicitante no dio respuesta a los argumentos del opositor.

Respuesta del Examinador Técnico

Al respecto esta oficina se permite señalar que el opositor tiene razón al decir que las reivindicaciones de método de tratamiento no son objeto de patentabilidad.

En cuento al documento WO 03/105894 publicado el 24 de diciembre de 2000, éste divulga una formulación que comprende un anticuerpo y un amortiguador de histidina por lo cual se considera relevante.

El documento presentado en la oposición desvirtúa la novedad del objeto de esta solicitud; por lo cual se considerarán dentro del Examen de Patentabilidad.

8. Determinación del Estado de la Técnica

El estado de la técnica se determinó con base en la fecha de presentación de la solicitud de prioridad: 20/Octubre/2004 y se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

Ítem	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	US 6,267,958	Protein Formulation	31/Julio/2001
D2	WO 03/105894	Stabilized Liquid Anti-RSV Antibody Formulations	23/Diciembre/2003

D1<http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/originalDocument?CC=WO&NR=03105894A1&KC=A1&FT=D&ND=1&date=20031224&DB=EPODOC&locale=en> EP divulga (Col. 1, líneas 12 – 16; Col. 7, líneas 36 – 38; columnas 20 y 21, Tabla 2; Col. 23, líneas 22 – 26; Col. 31, líneas 42 a 50, Tabla 10) una formulación estable de un anticuerpo como el anticuerpo humanizado de longitud total huMAb4D5-8, rhuMAb HER2 o rhuMAb E25, histidina, sacáridos como la sacarosa o la trehalosa y tween 20.

D2<http://worldwide.espacenet.com/publicationDetails/originalDocument?CC=US&NR=6267958B1&KC=B1&FT=D&ND=3&date=20010731&DB=EPODOC&locale=en> EP divulga (Pág. 4, líneas 15 – 19, Fl. 621; Pág. 20, líneas 21, 22 y 28 – 29, Fl. 636; Pág. 21, líneas 15 – 16, Fl. 637; Pág. 57, líneas 25 y 26; Fl. 674) una composición estable que contiene el anticuerpo Synagis®, histidina o su sal de acetato y opcionalmente sacáridos como la sacarosa o la trehalosa y polisorbato 20

9. Examen de Patentabilidad (Art 14 D486)

Novedad (Art 16 D486)

La reivindicación 1 consiste en una formulación farmacéutica estable que comprende un anticuerpo monoclonal en un amortiguador de acetato de histidina, pH 5.5 a 6.5.

Comparación de las características técnicas **esenciales**, con las del Estado de la Técnica:

Características esenciales	D2
Una formulación farmacéutica estable que comprende:	Una formulación farmacéutica estable que comprende:
Un anticuerpo monoclonal	Synagis®

Características esenciales	D2
Un amortiguador de histidina	Acetato de histidina

Las características **esenciales** de la composición de la reivindicación 1 habían sido divulgadas previamente en el documento D1, el cual revela una formulación estable (Col. 1, líneas 12 – 16) de un que contiene el anticuerpo Synagis® e histidina o su sal de acetato (Pág. 20, líneas 28 – 29, Fl. 636; Pág. 57, líneas 25 y 26; Fl. 674).

El documento D2 adicionalmente enseña que el pH es 5.0 a 7.0, preferiblemente 5.5 a 6.5 (Pág. 7, líneas 1 y 2; Fl. 624). el amortiguador de histidina se encuentra entre 1 y 100 mM (Pág. 20, línea 10, Fl. 636), que el anticuerpo se encuentra en una concentración de 15 mg/mL a 300 mg/mL (Pág. 20, línea 11, Fl. 636), la formulación puede contener sacáridos como la sacarosa o la trehalosa con concentración de 1% a 10% (Pág. 21, líneas 15 – 20, Fl. 637), que la formulación opcionalmente contiene un polisorbato como el tween 20, el cual se encuentra en una concentración de 0,001% a 1%, preferiblemente 0,01% a 0,1% (Pág. 21, líneas 21- 23, Fl. 637), que el Synagis® es un anticuerpo humanizado IgG1 (Pág. 4, líneas 15 – 19, Fl. 621), o un fragmento Fab o F(ab')₂ (Pág. 8, líneas 10 y 11, Fl. 625), que el anticuerpo es susceptible a desaminación y agregación (Pág. 5, líneas 31 – 33, Fl. 622), que la formulación puede ser esterilizada (Pág. 8, líneas 22 y 23, Fl. 625), que la formulación es estable a 38°C – 42°C durante al menos 60 días y a 2°C – 8°C por al menos 3 años (Pág. 7, líneas 16 – 29, Fl. 624), que la formulación es acuosa (Pág. 57, líneas 29 – 30, Fl. 674), que la formulación es preparada sin realizar liofilización (Pág. 7, línea 33 – Pág. 8, línea 1, Fls. 624 y 625) y que la formulación se puede administrar vía intramuscular, intravenosa y subcutánea (Pág. 47, líneas 12 y 13, Fl. 663).

En consecuencia, la reivindicación 1 carece de novedad, según lo divulgado en el documento D2.

Las reivindicaciones dependientes 2 – 24, 28 - 39, no mencionan alguna característica que haga nueva a la composición de la reivindicación 1, por lo cual se considera que no son nuevas.

Nivel Inventivo (Art18 D486)

La reivindicación 46 consiste en una formulación farmacéutica que comprende:

- (a) Un anticuerpo IgG1 de longitud total, susceptible a desaminación o agregación en una cantidad desde alrededor de 10mg/mL a alrededor de 250mg/mL ;
- (b) un amortiguador de acetato de histidina, pH 5.5 a 6.5;
- (c) un sacárido seleccionado del grupo conformado por trehalosa y sacarosa, en una cantidad desde alrededor de 60 mM a alrededor de 250 mM;
- (d) polisorbato 20 en una cantidad de alrededor de 0,01% a alrededor de 0,1%.

La reivindicación 49 consiste en una formulación farmacéutica que comprende un anticuerpo que se une al dominio II de HER2 en un amortiguador de histidina con un pH desde alrededor de 5.5 a alrededor de 6.5, un sacárido, y un surfactante.

La reivindicación 64 consiste en una formulación farmacéutica que comprende un anticuerpo DR5 en un amortiguador de histidina con un pH desde alrededor de 5.5 a alrededor de 6.5, un sacárido, y un surfactante.

Comparación de las características técnicas **esenciales**, con las del Estado de la Técnica:

Características esenciales	D1	D2
Una formulación farmacéutica estable que comprende:	Una formulación farmacéutica estable que comprende:	Una formulación farmacéutica estable que comprende:
Un anticuerpo IgG1 de longitud total / anticuerpo que se une al dominio II de HER2 / anticuerpo DR5	Anticuerpos como el anticuerpo humanizado de longitud total huMAb4D5-8, rhuMAb HER2 o rhuMAb E25	Synagis®
Un amortiguador de histidina / acetato de histidina	Histidina	Histidina / Acetato de histidina
Un sacárido (Trehalosa o sacarosa)	Sacarosa o trehalosa	Sacarosa o trehalosa
Un surfactante (Polisorbato 20)	Tween 20	Tween 20

Los documentos D1 y D2 se consideran el estado de la técnica cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque divulgan formulaciones con un anticuerpo e histidina. El documento D1 revela una formulación estable (Col. 1, líneas 12 – 16) de un anticuerpo como el anticuerpo humanizado de longitud total huMAb4D5-8, rhuMAb HER2 o rhuMAb E25, histidina, sacáridos como la sacarosa o la trehalosa y tween 20 (Col. 7, líneas 36 – 38; columnas 20 y 21, Tabla 2; Col. 23, líneas 22 – 26; Col. 31, líneas 42 a 50, Tabla 10). El documento D2 da a conocer una composición estable que contiene el anticuerpo Synagis® (Anticuerpo humanizado IgG1), histidina o su sal de acetato (Pág. 4, líneas 15 – 19, Fl. 621; Pág. 20, líneas 28 – 29, Fl. 636; Pág. 57, líneas 24 y 25; Fl. 674) y opcionalmente sacáridos como la sacarosa o la trehalosa (Pág. 21, líneas 15 – 16, Fl. 637) y polisorbato 20 (Pág. 20, líneas 21 y 22, Fl. 636).

El documento D1 también da a conocer que el anticuerpo se encuentra en una concentración de 2 mg/mL a 50 mg/mL (Col. 14, líneas 63 – 64), que la solución tiene un pH de 4 – 8, preferiblemente 5 – 7, la concentración de amortiguador de 1mM a 20mM (Col. 15, líneas 5 y 6), la concentración del sacárido entre 10 mM y 400 mM, y la concentración del surfactante como 0,001 y 0,5% (Col. 15, líneas 58 y 59).

El documento D2 adicionalmente enseña que el pH es 5.0 a 7.0, preferiblemente 5.5 a 6.5 (Pág. 7, líneas 1 y 2; Fl. 624), el amortiguador de histidina se encuentra entre 1 y 100Mm (Pág. 20, línea 10, Fl. 636), que el anticuerpo se encuentra en una concentración de 15 mg/mL a 300 mg/mL (Pág. 20, línea 11, Fl. 636), que los sacáridos como la sacarosa o la trehalosa están en concentración de 1% a 10% (Pág. 21, líneas 15 – 20, Fl. 637), el polisorbato se encuentra en una concentración de 0,001% a 1%, preferiblemente 0,01% a 0,1% (Pág. 21, líneas 21- 23, Fl. 637) y que la formulación se puede administrar via intramuscular, intravenosa y subcutánea (Pág. 47, líneas 12 y 13, Fl. 663)

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 1 y la composición del procedimiento del documento D1 consiste en que como amortiguador se utiliza acetato de histidina.

El efecto que logra la inclusión del acetato de histidina en la formulación es la obtención de una formulación estable (Pág. 124, Tabla 3, Fl. 294; Pág. 137, Tablas 6 y 7, Fl. 307).

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: “cómo modificar la formulación del documento D1 para obtener

una composición estable”.

Sin embargo, la utilización de acetato de histidina en una formulación estable de un anticuerpo que es susceptible a desaminación y agregación (Pág. 5, líneas 31 – 33, Fl. 622) ya está divulgada en el documento D2 que se refiere a una formulación que es estable a 38°C – 42°C durante al menos 60 días y a 2°C – 8°C por al menos 3 años (Pág. 7, líneas 16 – 29, Fl. 624), que tiene niveles de agregación bajos a indetectables y casi no presenta pérdida de la actividad biológica (Pág. 21, línea 31 – Pág. 22, línea 1, Fls. 637 y 638)

Adicionalmente, no se observa ningún efecto técnico inesperado, o la solución a un problema técnico por las formulaciones de Pertuzumab, Bevacizumab o Apomab, y estas corresponden a meras selecciones de anticuerpos por lo tanto tampoco le otorgan nivel inventivo a la formulación.

En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia, incluiría el acetato de histidina del documento D2 en la composición del documento D1 para llegar así al objeto de las reivindicaciones 46, 49 y 64 de la solicitud. Por lo cual se considera obvia.

Puesto que las reivindicaciones dependientes 50 – 56, 58, 65 - 73 no mencionan características inventivas adicionales tampoco se pueden considerar inventivas.

Conclusión:
Las reivindicaciones 46, 49 y 64 cumplen con el requisito de novedad (Art. 16), pero no cumplen con el requisito de nivel inventivo (Art. 18).

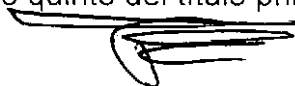
10. Conclusión

Los requisitos de Patentabilidad de la presente Solicitud están afectados así:

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	US 6,267,958	46, 50 – 56, 58, 65 - 73	Nivel Inventivo
D2	WO 03/105894	46, 50 – 56, 58, 65 - 73	Nivel Inventivo
		1 – 24, 28 - 39	Novedad

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta (60) días contados a partir de la fecha de notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única No. 10 de 2001.


JOSÉ LUIS SALAZAR LÓPEZ
Director de Nuevas Creaciones (C)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha 13 de mayo 2012

Elaborado por: Jeny Paola Villate Becerra *P. Villate*
Revisado por: Consuelo Leguizamón *[Signature]*